

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 janvier 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/002951 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 319/14, 323/03, 303/16, 309/80

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001940

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2003 (24.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/08090 28 juin 2002 (28.06.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : RHO-
DIA CHIMIE [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,
F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SAINT-
JALMES, Laurent [FR/FR]; 16, rue Latouche Tréville,
F-69330 Meyzieu (FR).

(74) Mandataires : RICALES, François etc.; Rhodia Ser-
vices, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers Cedex
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF HYDROGENOFUOROMETHYLENESULPHONYL RADICAL DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES A RADICAL HYDROGENOFUOROMETHYLENESULFONYLE

(57) Abstract: The invention concerns a method for synthesis of hydrogenofluoromethylenesulphonyl radical derivatives, compris-
ing: a) a step which consists in condensing a thiolate (that is a monoalkyl sulphide salt) with a compound having a sp³ hybridized
carbon bearing a hydrogen, a fluorine, a heavy halogen selected among chlorine, bromine and iodine and an electron-attracting group
selected among fluorine and those whereof the σ_p is not less than 0.2, advantageously than 0.4; b) a step which consists in oxidizing
the compound obtained in step a). The invention is applicable to the synthesis of various compounds having a suphinyI or sulphonyl
group.

(57) Abrégé : La présente invention vise un procédé de synthèse de dérivés à radical hydrogénéofluorométhylènesulfonyle. Ce pro-
cédé comporte a) une étape de condensation d'un thiolate (c'est-à-dire un sel de sulfure de monoalcoyle) avec un composé présentant
un carbone d'hybridation sp³ porteur d'un hydrogène, d'un fluor, d'un halogène lourd choisi parmi le chlore, le brome et l'iode et
d'un groupe électroattracteur choisi parmi le fluor et ceux dont le σ_p est au moins égal à 0,2, avantageusement à 0,4; b) une étape
d'oxydation du composé obtenu dans l'étape a). Application à la synthèse de divers composés ayant un groupe sulfinyI ou sulfonyle.

WO 2004/002951 A2

PROCEDE DE SYNTHESE
DE DERIVES A RADICAL HYDROGENOFLUOROMETHYLENESULFONYLE

5 La présente invention a pour objet une nouvelle synthèse de dérivés à radical hydrogénofluorométhylènesulfonyle ou sulfinyle.

Elle vise plus particulièrement la synthèse de dérivés de l'acide difluorométhanesulfinique ou sulfonique, et notamment l'acide proprement dit, ses sels et ses chlorures d'acide.

10 Les acides sulfoniques portés par des groupes électroattracteurs et notamment portés par des groupes électro-attracteurs dont le carbone porteur de la fonction sulfonique porte également au moins un fluor sont des composés de plus en plus intéressants, d'une part, parce qu'ils permettent de donner des propriétés particulières spécifiques aux médicaments ou aux
15 dérivés pour l'agriculture et, d'autre part, parce qu'ils peuvent servir d'éléments constitutifs de sels pour les batteries, notamment les batteries dites au lithium.

Parmi les produits intéressants, il convient de signaler notamment les halogénures de sulfonyle et de sulfinyle. Parmi les halogénures, on peut citer le bromure, relativement instable, le chlorure et le fluorure.

20 Les procédés d'obtention de ces composés sont en général longs et difficiles ou donnent des rendements relativement faibles, ou bien nécessitent l'utilisation de solvants ou de conditions opératoires particulièrement onéreuses.

Si l'on se réfère plus spécifiquement à l'acide difluorométhanesulfinique, parfois appelé acide diflique, sa synthèse est peu décrite dans la littérature et
25 nécessite l'emploi de solvants relativement coûteux et nécessite la formation de sels en grande quantité.

C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé de synthèse des acides, ou des dérivés d'acide à radical
30 hydrogénofluorométhylènesulfonyle, ou sulfinyle, qui permettent d'éviter l'utilisation de solvants coûteux instables ou difficiles à mettre en œuvre.

Un autre but de la présente invention est de fournir une réaction du type précédent qui permette d'obtenir de bons rendements et notamment des rendements de transformation (RT, c'est-à-dire le rendement en produit désiré
35 obtenu par rapport à la quantité de produit de départ consommé) élevés, c'est-à-dire supérieurs à 60%, de préférence supérieurs à 70%.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé de nature polyvalente de manière qu'il puisse conduire aussi bien à la formation de sels d'acides, d'acides, ou d'halogénures d'acides.

Il est également souhaitable que l'on puisse obtenir essentiellement
5 l'acide correspondant au radical sulfonique.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette l'obtention de dérivés de nature sulfinique.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints au moyen d'un procédé de synthèse de dérivés à radical hydrogénofluorométhane-sulfonyle ou sulfinyle comportant au moins les étapes suivantes :
10

- a) une étape de condensation dans un solvant d'un thiolate (c'est-à-dire un sel de sulfure de monoalcoyle), dont le contre-cation (c'est-à-dire le cation assurant la neutralité électrique de la molécule) est avantageusement non basique (c'est-à-dire un cation dont l'hydrolyse n'intervient pour des
15 concentrations de 10^{-2} -N qu'à des pH supérieurs à 10, avantageusement à 12), avec un composé présentant un carbone d'hybridation sp^3 porteur d'un hydrogène, d'un fluor, d'un halogène lourd choisi parmi le chlore, le brome et l'iode, et d'un groupe électro-attracteur choisi parmi le fluor et ceux dont le σ_p est au moins égal à 0,2 ; avantageusement à 0,4 ;
- 20 b) une étape d'oxydation, avantageusement d'halogénéation, de préférence de chloration ou de bromation, en présence d'une phase aqueuse ;
ledit solvant de l'étape a) étant choisi parmi les solvants non miscibles à l'eau, parmi les phases aqueuses et parmi la combinaison biphasique d'un solvant non miscible à l'eau et d'une phase aqueuse, lesdites phases aqueuses
25 comportant au plus 1/3 en masse de solvant non aqueux miscible à l'eau ; le rapport entre la quantité en équivalent du thiolate et la quantité d'eau en mole étant au plus égal à 50.

Lorsque l'on utilise une phase aqueuse comportant un solvant non aqueux miscible à l'eau, il est préférable que ce solvant ne soit pas
30 basosensible, c'est-à-dire qu'il ne soit pas détruit par la présence de base, en particulier les amides et les esters solubles sont, dans la mesure du possible, à éviter. Par l'expression "miscible à l'eau", il convient de comprendre un solvant miscible en toute proportion avec l'eau. Les solvants non miscibles à l'eau sont avantageusement choisis parmi ceux qui présentent une solubilité
35 dans l'eau, en masse, d'au plus 10%, c'est-à-dire que l'eau puisse dissoudre au plus 10%, dans les conditions normales de température et de pression, du

solvant non miscible à l'eau. Comme solvant non miscible à l'eau, on peut utiliser les dérivés aromatiques chlorés, voire certains éthers.

Il est également préférable que la solubilité dans l'eau dudit solvant non miscible soit au plus 5% en masse, de préférence 2% en masse.

5 Parmi les solvants non miscibles, on peut faire une mention particulière des dérivés aromatiques, éventuellement substitués et notamment les dérivés halogénoaromatiques, tels que les mono di- ou tri-chlorobenzènes.

10 L'anisole est susceptible, comme les autres éthers de phénol, d'être intéressant. Toutefois, l'activation par l'oxygène, ou par noyau aromatique hydrogène de nature aliphatique peut gêner dans la deuxième étape et dans ce cas là, il conviendra d'éliminer le solvant avant l'étape dite d'halogénéation.

Toutefois, selon la présente invention, il est préférable d'utiliser comme solvant une phase aqueuse comportant peu ou, de préférence, pas de solvant organique miscible, mais pouvant comporter des sels dissous et notamment
15 des bases hydrosolubles.

Un point important de la présente invention est que pour maximiser le rendement, il est très préférable d'utiliser une faible quantité d'eau. Ainsi, il est préférable que le rapport entre la quantité, exprimée en équivalent, du thiolate et la quantité d'eau exprimée en mole, soit au plus égal à 30,
20 avantageusement à 20.

On exprime la quantité de thiolate en équivalent pour tenir compte du cas où l'on utiliserait des composés comportant deux fonctions sulfure, ou deux fonctions thiolate. Il est même envisageable, quoique sans doute peu intéressant économiquement, d'utiliser des composés à multiples fonctions
25 thiol. Selon la présente invention, il est préférable que la quantité d'eau soit suffisamment importante pour former une phase significative. Ainsi, le rapport entre la quantité en équivalent du sulfure d'alcoyle, et la quantité d'eau (dans la ou les phases basiques) exprimée en mole, soit au moins égal à 0,5, avantageusement à 1, de préférence à 1,5.

30 Selon la présente invention, il est préférable que lesdites phases aqueuses comportent au plus un quart en masse de solvant non aqueux, de préférence au plus un dixième.

Il est également préférable que le rapport molaire $[H_2O]/([H_2O]+[solvant\ miscible\ à\ l'eau])$ soit au moins égal à 0,9, avantageusement à 0,95. Enfin, il
35 est préférable de limiter la concentration de la base dans la phase aqueuse à 0,5 équivalent par kg de phase aqueuse.

Il convient de signaler que le thiolate cationique qui constitue un des substrats de l'étape A peut être fait in situ par action d'un sulfure R-SH sur une base plus forte que R-S⁻.

La limitation sur la concentration de la base, et notamment de OH⁻, ne vise que l'excès de base et donc ne tient pas compte de la quantité de base consommée pour faire le thiolate.

Le thiolate, peut être écrit sous la formule générale R-S-M où M correspond à un métal, ou à un cation qui, associé avec l'anion OH⁻, constitue une base forte, c'est-à-dire une base dont l'acide associé présente un pKa au moins égal à 10, avantageuse à 12, de préférence à 14.

La présente invention peut, dans certains cas, surtout lorsqu'il y a une phase organique comportant un solvant organique non miscible à l'eau, un agent de transfert de phase, ces agents sont bien connus de l'homme du métier et peu en particulier être choisis parmi les oniums et parmi les iniums, parmi les éther-couronnes ou les éthers cryptants tels que la TDA1 (N[CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂]₃N). Selon la présente invention, il est préférable de travailler avec une faible quantité (ou excès par rapport à la quantité nécessaire pour neutraliser le thiol en thiolate) de base dans la phase aqueuse, cette quantité étant avantageusement au moins égale à 5%, avantageusement à 10%, de la quantité dudit thiolate (R-S-M).

Il est toutefois préférable que le milieu aqueux de l'étape a) comporte une quantité de base au plus égale à une fois la quantité dudit thiolate, de préférence au plus 50%, plus préférentiellement au plus 30%.

Selon la présente invention, il a été montré qu'il était souhaitable d'utiliser des sulfures portés par un alcoyle qui soit tertiaire ou de nature benzylique ou allylique.

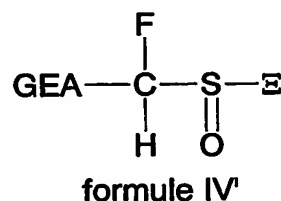
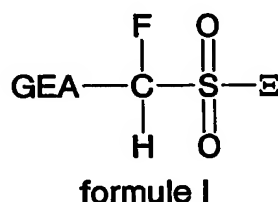
Cette activation du carbone porteur du soufre permet de faciliter la coupure carbone-soufre qui est réalisée dans l'étape b). Toutefois, le radical allylique étant susceptible de donner des polymérisations et des réactions parasites gênantes, il est préférable de se cantonner aux dérivés alcoyles de nature tertiaire ou benzylique.

Il est également possible d'exprimer la limitation en solvant organique polaire miscible à l'eau en indiquant que le rapport molaire entre la quantité d'un éventuel solvant polaire miscible, exprimée en mole, et la somme, exprimée en équivalent, des cocations du sulfure et de la base éventuelle, soit

5

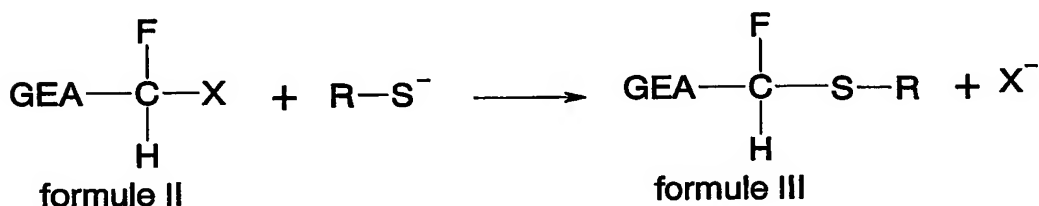
avantageusement au plus égal à 1, de préférence au plus égal à 1,5, plus préférentiellement au plus égal à 1/10.

Parmi les composés intéressants à synthétiser, on peut citer les composés radicaux hydrogénofluorométhylène de formule I et IV'



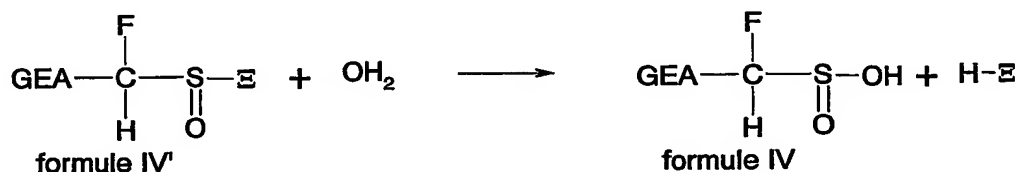
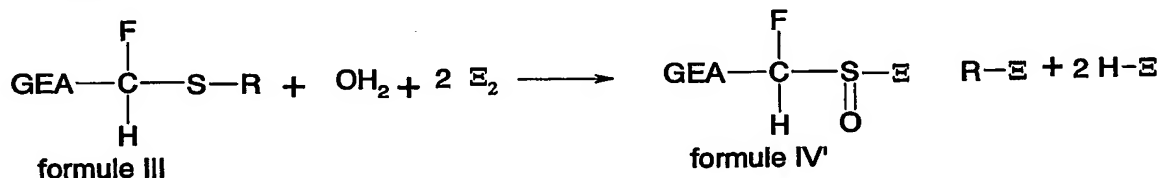
5 Dans cette formule, GEA est un groupe électro-attracteur choisi parmi le fluor et ceux dont le σ_p (constante de Hammett) est au moins égal à 0,2, avantageusement à 0,4, ou Ξ représente soit un halogène, avantageusement choisi parmi le chlore et le brome, soit un oxygène porteur lui-même soit d'un hydrogène, soit d'une charge négative.

10 La réaction de l'étape peut être écrite comme suit



Dans les formules ci-dessus, R représente un alcoyle au sens étymologique du terme, c'est-à-dire un alcool dont on a éliminé la fonction OH.

La réaction d'halogénéation qui constitue un mode préféré de mise en œuvre de l'étape b) peut être symbolisée par l'une ou plusieurs des réactions ci-après :

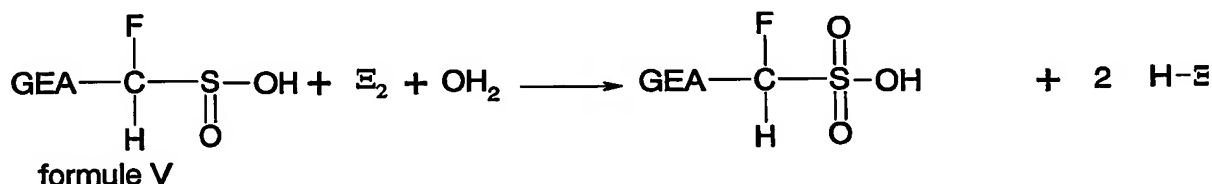


15 Dans cette réaction, l'on constate que l'halogène, symbolisé ici par Ξ_2 , oxyde le soufre, libère le radical alcoyle sous forme d'un halogénure d'alcoyle R-

- 5 Ξ et libère trois acides $H-\Xi$. Cette réaction conduit à un dérivé sulfinique. Ce dérivé sulfinique figuré dans cette équation est l'acide sulfinique lui-même. D'une part, il est possible de récupérer le dérivé intermédiaire de IV' qui peut constituer un réactif de valeur et, d'autre part, la réaction ne s'arrête pas à cette étape, sauf si on limite la quantité d'halogène car l'acide sulfinique est oxydé en dérivés sulfoniques ; ce dérivé peut être soit un halogénure de sulfonyle, selon la réaction suivante :



- 10 ou bien, suivant les conditions opératoires, elle peut conduire à l'acide sulfonique ou ses sels, et ce, selon la réaction ci-après :



- Selon la présente invention, il a pu être montré que l'on pouvait choisir les conditions opératoires pour optimiser la réaction soit vers un halogénure de sulfonyle, soit vers l'acide sulfonique ou ses sels.
- 15 Ainsi, lorsque l'on désire obtenir un halogénure d'acide, il est souhaitable que l'étape b) soit menée en présence d'un sel dissocié dissous dans la phase aqueuse, avantageusement en quantité suffisante, pour atteindre et/ou dépasser une concentration de 1N, de préférence 2N (en anion), avantageusement l'anion est un halogénure, de préférence l'halogénure correspondant à l'halogénure d'acide que l'on désire. Ceci est particulièrement vrai lorsque l'halogénure d'acide désiré est le chlorure d'acide et le chlorure de sulfonyle. Lorsque l'on
- 20 utilise un halogénure de rang atomique supérieur à celui de l'halogène utilisé, bien entendu, l'on forme comme halogénure de sulfonyle celui correspondant à l'halogénure de rang le plus élevé dans le milieu.
- 25 Une autre caractéristique favorisant la formation de l'halogénure d'acide est le maintien à un pH situé dans un intervalle allant de 4 à 9, avantageusement de 5 à 8. Ces deux conditions opératoires n'étant pas antagonistes, il est possible

de les combiner et donc d'obtenir un bon résultat en utilisant une solution saline à un pH allant de 4 à 9.

Il est préférable que la solution saline spécifiée ci-dessus soit une solution d'un halogénure alcalin (bromure et de préférence chlorure, mais non iodure) à une concentration au moins 1N, de préférence au moins 2N en halogénure.

Si l'on désire privilégier la formation d'acide sulfonique, il est préférable de se placer alors à des pH acides, c'est-à-dire des pH au plus égaux à 2, de préférence au plus égaux à 1, de préférence aux alentours de 0, et d'éviter de réaliser la chloration ou l'hydrolyse en milieu salin. Il convient ainsi d'éviter une teneur en milieu salin supérieure à 1N. Il est également souhaitable, pour abaisser la teneur saline, de séparer la phase aqueuse de la phase sulfure qui se forme en général lors de l'étape a). Lorsque cette étape de sulfure ne s'est pas formée, il est alors souhaitable de faire une extraction liquide-liquide ou liquide-solide pour récupérer le sulfure, chasser le solvant, et ensuite traiter la phase sulfure dans une phase aqueuse de manière à réaliser le clivage entre l'atome de soufre et l'atome de carbone de l'alcoyle lié au soufre.

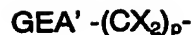
Un des intérêts de la présente invention est de pouvoir réaliser la synthèse d'un halogénure (bromure et avantageusement chlorure) en une seule étape sans changer de milieu, en réalisant la réaction dans un milieu aqueux concentré à l'étape a) et en reprenant le milieu aqueux après éventuellement élimination des solvants miscibles ou non miscibles et clivage avec formation d'un groupement sulfinyle ou sulfonyle comme décrit dans l'étape b).

La température de réaction est avantageusement comprise entre 50°C et 110°C, de préférence entre 60°C et 90°C.

La pression est relativement élevée en raison du fait que souvent les composés présentant un carbone d'hybridation sp^3 porteur d'un hydrogène, d'un fluor, et d'un halogène lourd, sont volatils, comme c'est le cas quand GEA est fluor et que ledit composé et le composé utilisé comme réfrigérant sous le nom de R-22 (c'est-à-dire le chlorodifluorométhane) sont très volatils, ce qui conduit à une pression élevée pour maintenir un minimum de ces composés dans une phase liquide et surtout aqueuse.

Selon un mode avantageux de l'invention, le groupe électro-attracteur, tel que celui qui est figuré par GEA dans les équations précédentes, est un groupe hautement fluoré, avantageusement le nombre total de carbone de GEA (groupe électro-attracteur), plus spécifiquement R_f , est compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

Ainsi le groupe électro-attracteur est avantageusement choisi parmi le fluor et les groupes R_f ; par R_f on entend un radical de formule :



- où les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone relié au soufre ;

- où p représente un entier au plus égal à 2 ;
- où GEA' représente un groupe électroattracteur (c'est à dire σ_p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5.

Ainsi qu'il a déjà été mentionné, une des mises en œuvre préférées de l'invention est celle qui correspond au cas où le groupe électroattracteur est le fluor, ce qui implique que le composé est le R-22, c'est-à-dire le chlorodifluorométhane.

Dans la première étape, l'étape a), il est souhaitable qu'il y ait un minimum de quantité d'eau, et ce minimum peut être défini de la manière ci-après. Le rapport entre l'eau exprimée en mole et le cation, plus exactement la somme des cations présents, exprimée en équivalent, est au moins égal à 4, avantageusement à 6, de préférence à 8, pour éviter que le milieu ne soit trop polaire et gêne la solubilité du substrat comportant un carbone d'hybridation sp^3 porteur d'un hydrogène, d'un fluor et d'un hydrogène lourd.

Avantageusement, le ou les cations présents dans la phase aqueuse, sont des cations monovalents. Il est préférable que ces cations soient choisis parmi les phosphoniums quaternaires, les ammoniums quaternaires, et les cations alcalins, et, avantageusement ces derniers, et plus préférentiellement parmi ces derniers, les cations correspondant au sodium et correspondant au potassium.

Pour obtenir une cinétique satisfaisante, il est préférable que la température soit au moins égale à 80°C dans l'étape a).

Au cours de la réaction, l'halogénure formé R-X est récupéré puis soumis à un sulfure alcalin pour reformer le produit de départ, à savoir le sulfure mixte d'alcoyle et de cation.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 - Synthèse du sulfure de benzyle et de difluorométhyle

Un équivalent de soude à 40% en masse dans l'eau a été mélangé à un équivalent de benzylmercaptan avec du R-22 (1,1 équivalent molaire) à 60°C pendant 1 h. Les essais sont réalisés dans un réacteur de 500 ml en Hastalloy à une pression

autogène à 60°C. La pression est de 3,5 bars. Sur deux essais réalisés dans les mêmes conditions, on obtient un rendement chimique de 75% par dosage par RMN sur l'isotope 19 du fluor.

Exemple 2 - Variation des différents paramètres de la synthèse du sulfure de benzyle et de difluorométhyle à partir du benzylmercaptan

5

Le mode opératoire décrit ci-dessus a été repris en modifiant la durée et en introduisant un large excès de R-22 (chlorodifluorométhane) progressivement. La réaction a été faite à pression atmosphérique pendant une durée de 4 h.

Les détails des conditions opératoires sont indiqués dans le tableau ci-après, ainsi
10 que les différents rendements. Rappelons que TT signifie taux de transformation. C est le rapport entre la quantité de substrat considérée qui a disparue au cours de la réaction sur la quantité initiale. Ici, le rendement est calculé par rapport au benzylmercaptan mis initialement. Le RR est le rendement de réaction, c'est-à-dire la quantité de produit
15 désirée, ramenée au substrat considéré initial, et RT est le rendement de transformation, c'est-à-dire la quantité de produit désirée obtenue, divisée par la quantité de substrat considéré ayant disparu.

Le tableau suivant résume les différents essais réalisés :

Benzyl- mercaptan	Soude éq, mol,	Solvant	CTP 5% mol	Conc, Benzyl- mercaptan % p/p	R-22 éq, mol,	Temp, (°C)	TT (%) BT	RR (%) DFBS	RT (%) DFBS
100 mmol	2,5 broyée	TCB (1,2,4- trichlorobenzène	TDA-1	11	2	90	100	82	82
« «	2,5 broyée	« «	« «	26	2	85	99,6	70	70
« «	2,5 sol 30%	« «	« «	26	2	85	77	71	93
« «	1,1 sol 30%	« «	« «	26	2	85	74	66	89
« «	1,1 sol 30%	« «	« «	26	2	50	52	48	92
« «	1,1 sol 30%	« «	Pas de CTP	26	2	90	67	59	87
« «	1,1 sol 30%	H ₂ O	Pas de CTP	33	3-4	95	80,7	74,3	92
« «	1,1 sol 30%	H ₂ O	TDA-1	33	4	95	80,7	74,6	92
« «	1,1 KOH 50%	H ₂ O	Pas de CTP	50	3	95	83	75	90
« «	2 NaOH sol 30%	H ₂ O	« «	31	3	95	82	75	92
1,5 mol	1,1 NaOH 30%	H ₂ O	« «	33,4	1 P = 8,5 bar	95	79	75,3	95

Dans le tableau, BT signifie benzylthiol, c'est-à-dire le benzylmercaptan,

Le DFBS signifie le sulfure de benzyle et de difluorométhyle.

Exemple 3 – Exemple comparatif - Rôle de l'eau

Les conditions de l'essai 2k ont été reproduites en augmentant la quantité d'eau de manière significative de manière qu'il y ait 5 moles de benzylmercaptan par kg d'eau présente dans la phase. Le résultat obtenu montre une dégradation
5 dramatique du rendement, à savoir les rendements de l'ordre de 15%.

Exemple 4 - Essai de chloration

Dans un réacteur, 75 g d'eau sont chargés, puis 26,1 g de difluorométhylthiobenzyl sont additionnés.

10 Le milieu réactionnel est incolore biphasique. Le mélange est refroidi à 10°C et on introduit lentement le chlore (32 g) dans la masse.

Pour maintenir les 10°C, malgré la très forte exothermie, la consigne de température de double enveloppe est régulée à -5°C.

15 L'introduction de chlore est arrêtée lorsque l'exothermie cesse et que le milieu réactionnel commence à jaunir.

Le chlore est introduit en 3 heures (31,6 g exactement).

Au terme des 3 heures, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on effectue un balayage d'azote et on coupe l'agitation. Les deux phases décantent facilement. La phase aqueuse est limpide incolore.
20 La phase organique est limpide jaune.

La phase organique est séchée sur MgSO_4 et filtrée sur fritté.

On récupère $m = 37,6$ g de phase liquide dont l'analyse par chromatographie en phase gazeuse indique un rendement chimique de 82% en chlorure de difluorométhanesulfonyle.

25 Après distillation, on obtient 14,3 g de chlorure de difluorométhanesulfonyle de pureté supérieure à 99% (point d'ébullition : 66°C sous 300 mbars).

REVENDICATIONS

- 5 1. Procédé de synthèse de dérivés à radical hydrogénofluorométhylène-sulfonyles comportant :
- 10 a) une étape de condensation dans un solvant d'un sulfure d'alcoyle et d'un cation (thiolate) avec un composé présentant un carbone d'hybridation sp^3 porteur d'un hydrogène, d'un fluor, d'un halogène lourd choisi parmi le chlore, le brome et l'iode, et d'un groupe électro-attracteur choisi parmi le fluor et ceux dont le σ_p est au moins égal à 0,2, avantageusement à 0,4 ;
- 15 b) une étape d'oxydation, avantageusement d'halogénéation, de préférence de chloration ou de bromation, en présence d'une phase aqueuse ; ledit solvant de l'étape a) étant choisi parmi les solvants non miscibles à l'eau, parmi les phases aqueuses, et parmi la combinaison biphasique d'un solvant non miscible à l'eau et d'une phase aqueuse, lesdites phases aqueuses comportant au plus 1/3 en masse de solvant non aqueux miscible à l'eau ; le rapport entre la quantité en équivalent du sulfure d'alcoyle et la quantité d'eau en mole étant au plus égale à 50.
- 20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le milieu aqueux de l'étape a) comporte en outre une base forte de pKa de l'acide associé au moins égal à 10, avantageuse à 12, de préférence à 14, dont la quantité exprimée en équivalent est avantageusement au moins égale à 5% la
- 25 quantité dudit thiolate (R-S-M).
- 30 3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que le milieu aqueux de l'étape a) comporte en outre une base forte pKa, avantageusement au plus égale à une fois la quantité dudit thiolate (R-S-M).
- 35 4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'alcoyle est, soit tertiaire, soit un aralcoyle de nature benzylique.
5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'à l'étape a), le rapport molaire entre la quantité en un éventuel solvant polaire exprimé en mole et la somme exprimée en équivalents des cocations du sulfure et de la base éventuelle est au plus égal 1, et avantageusement au plus égal 1/2, de préférence à 1/10.

6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le groupe électro-attracteur est choisi parmi le fluor et les groupes Rf ; par Rf on entend un radical de formule :
- 5
$$\text{GEA}'-(\text{CX}_2)_p-$$
- où les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone relié au soufre ;
 - 10 - où p représente un entier au plus égal à 2 ;
 - où GEA' représente un groupe électro-attracteur (c'est à dire σ_p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ avec n
 - 15 entier au plus égal à 8, avantageusement à 5.
7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le nombre total de carbone de Rf est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.
- 20 8. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que le groupe électroattracteur est le fluor et ledit composé est le R-22.
9. Procédé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que le rapport
- 25 entre l'eau, exprimée en mole, et le cation, exprimé en équivalent, est au moins égal à 4, avantageusement à 6, de préférence à 8.
10. Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que ledit cation est monovalent.
- 30 11. Procédé selon les revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que ledit cation est choisi parmi le phosphonium, les ammoniums quaternaires et les alcalins, avantageusement ces derniers.
- 35 12. Procédé selon les revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que lorsque l'on désire obtenir un halogénure d'acide, l'étape b) est menée, soit en présence d'un sel dissocié dissous dans le mélange réactionnel, soit en maintenant un pH dans l'intervalle allant de 4 à 9, avantageusement de 5

à 8, et lorsque l'on désire l'obtention d'un acide en milieu acide fort et peu salin.

5 13. Procédé selon les revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que la température est alors avantageusement au moins égale à 80°C.

14. Procédé selon les revendications 1 à 13, caractérisé par le fait que l'halogénure $R\Xi$ est utilisé pour former à nouveau un sulfure d'alcoyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C319/14 C07C323/03 C07C303/16 C07C309/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>G.G.I. MOORE, ET AL.: "Fluoroalkanesulphonyl chlorides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 10, 11 May 1979 (1979-05-11), pages 1708-1711, XP002952300 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 page 1710, left-hand column, last line - right-hand column, line 12 page 1710, right-hand column, line 54 - line 64</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-4, 6, 8-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2003

Date of mailing of the international search report

16/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/ 03/01940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>B.R. LANGLOIS: "Improvement of the synthesis of aryl difluoromethyl ethers and thioethers by using a solid-liquid phase-transfer technique" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 41, no. 2, November 1988 (1988-11), pages 247-261, XP002232989 Elsevier Sequoia, Lausanne, CH ISSN: 0022-1139 page 254 - page 256</p> <p>-----</p>	1
A	<p>R. FELDHOFF, ET AL.: "Darstellung und Eigenschaften Trifluomethyl- und Trifluomethylchalkogenyl-substituierter Adamantane" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 67, no. 3, June 1994 (1994-06), pages 245-251, XP002232990 Elsevier Sequoia, Lausanne, CH ISSN: 0022-1139 page 246, left-hand column, line 10 - line 34</p> <p>-----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FN 03/01940

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C319/14 C07C323/03 C07C303/16 C07C309/80

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>G.G.I. MOORE, ET AL.: "Fluoroalkanesulphonyl chlorides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 10, 11 mai 1979 (1979-05-11), pages 1708-1711, XP002952300 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 page 1710, colonne de gauche, dernière ligne - colonne de droite, ligne 12 page 1710, colonne de droite, ligne 54 - ligne 64</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	<p>1-4,6, 8-11</p>

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/12/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 93/01940

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>B.R. LANGLOIS: "Improvement of the synthesis of aryl difluoromethyl ethers and thioethers by using a solid-liquid phase-transfer technique" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 41, no. 2, novembre 1988 (1988-11), pages 247-261, XP002232989 Elsevier Sequoia, Lausanne, CH ISSN: 0022-1139 page 254 - page 256</p>	1
A	<p>R. FELDHOFF, ET AL.: "Darstellung und Eigenschaften Trifluomethyl- und Trifluomethylchalkogenyl-substituierter Adamantane" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 67, no. 3, juin 1994 (1994-06), pages 245-251, XP002232990 Elsevier Sequoia, Lausanne, CH ISSN: 0022-1139 page 246, colonne de gauche, ligne 10 - ligne 34</p>	1